

# Estudio de estabilidad de suspensiones farmacéuticas de liberación modificada de clorhidrato de morfina

*Stability study of pharmaceutical suspensions for modified morphine chlorohydrate release*

MORALES M<sup>a</sup> E, LÓPEZ G, Y RUIZ M<sup>a</sup> A

Dpto. de Farmacia y Tecnología Farmacéutica. Facultad de Farmacia. Granada

Dirección para correspondencia: M<sup>a</sup> E. Morales Hernández. Dpto de Farmacia y Tecnología Farmacéutica  
Facultad de Farmacia. Campus de Cartuja. Granada

## RESUMEN

El dolor crónico constituye un tema central en las ciencias de la salud contemporáneas con unos costes económicos y en términos de sufrimiento humano altamente elevados. Los opiáceos son una indicación clara para su tratamiento, donde la morfina es el fármaco prototipo y el más representativo. Por otra parte, la vía oral es la vía de elección por ser la más cómoda y la de mayor aceptación para el paciente. Actualmente, los sistemas de liberación controlada se presentan como los más apropiados en el tratamiento del dolor crónico, estando su diseño y elaboración asociados al empleo de polímeros como vehículos transportadores del fármaco. Por tanto, la finalidad del presente estudio fue la preparación de una suspensión coloidal para uso oral, siendo el vehículo transportador del principio activo un pseudolátex de etilcelulosa, de manera que la morfina quedara microencapsulada por las partículas poliméricas, obteniéndose así una forma líquida de liberación controlada, apta para personas con dificultad en la digestión o deglución como niños o ancianos. Además se llegó al diseño de una fórmula final estable gracias al estudio de diversos viscosizantes de distinta naturaleza y a diferentes concentraciones (goma xantán, carbopol y carboximetilcelulosa sódica y avicel). Se realizaron ensayos de sedimentación y un exhaustivo estudio del comportamiento reológico para asegurar la obtención de una suspensión que no sedimentara fácilmente y se reconstruyera con facilidad mediante ligera agitación, además de presentar un adecuado flujo natural desde el envase.

PALABRAS CLAVE: Liberación modificada. Suspensiones farmacéuticas. Clorhidrato de morfina.

## ABSTRACT

*Chronic pain is a topic of major importance in modern medicine and is very costly both economically, as well as in terms of human suffering. The opiates are clearly indicated for its treatment, with morphine being the most commonly used prototype drug. Due to its convenience and high degree of acceptance, this drug is most frequently administered orally. In the treatment of chronic pain, controlled release systems are currently considered as the most appropriate. The design of such systems involves the use of polymers as transport vehicles of the drug. Consequently, the aim of this study was to prepare a colloidal suspension for oral use, using ethylcellulose pseudolatex as transport vehicle, in order to produce a liquid microencapsulated morphine preparation for controlled release, suitable for persons presenting difficulty in swallowing and digestion, as in the case of children or the elderly. The design of an optimally stable formulation was achieved, subsequent to several viscosity studies of varying nature carried out on different concentrations of Xantham gum, carbopol and sodium carboxymethylcellulose and avicel. Additionally, exhaustive studies on rheological behaviour and sedimentation were carried out, in order to obtain a suspension that did not readily form sediments, could be easily reconstructed through slight agitation, and presented sufficient natural fluidity from its package presentation.*

KEY WORDS: Released modified. Pharmaceutical suspensions. Morphine Chlorohydrate.

Fecha de recepción: 15-03-07

Fecha aceptación: 13-06-07

## INTRODUCCIÓN

Uno de los objetivos básicos que el tratamiento del dolor crónico debe conseguir es disminuir la limitación de la actividad que éste ocasiona y así favorecer la reincorporación laboral y social<sup>1</sup>. El dolor crónico es una experiencia agotadora, unida a un sufrimiento psicológico con síntomas de ansiedad y depresión que condicionan y aumentan la percepción dolorosa<sup>2</sup>. Además, no es un problema aislado. Es una de las causas de incapacidad más frecuentes y una de las afecciones más comunes por las que el paciente solicita consejo y ayuda a los profesionales sanitarios. Se ha llegado a afirmar que casi un tercio de la población de los países industrializados sufre dolor crónico, siendo la mayor parte de los enfermos que lo padecen de edad avanzada, ya que se asocia a enfermedades crónicas que se agravan con la edad.

Otro grupo de población que se somete frecuentemente a procedimientos dolorosos sin la analgesia adecuada son los niños, sobre todo los que requieren cuidados intensivos y que son sometidos de forma repetida a intervenciones invasivas. Como vemos, el dolor crónico constituye un tema central en las ciencias de la salud contemporáneas con unos costes económicos y en términos de sufrimiento humano altamente elevados. Es por esto que es de gran importancia disponer de alternativas que permitan simplificar el tratamiento y que nos aseguren su tolerabilidad a largo plazo.

Como la resolución completa del dolor es improbable, es importante alcanzar un nivel aceptable de analgesia que tolere el paciente e incremente su calidad de vida. La meta del tratamiento será controlar el dolor con los mínimos riesgos, incrementando a su vez la capacidad funcional.

Los opiáceos son una indicación clara para el tratamiento del dolor crónico de intensidad moderada a severa de cualquier etiología, donde la morfina es el fármaco prototipo y el más representativo. Por otra parte, la vía oral es la vía de elección por ser la más cómoda y la de mayor aceptación por el paciente. Actualmente, los sistemas de liberación controlada se presentan como los más apropiados en el tratamiento del dolor crónico, ya que aseguran niveles plasmáticos constantes, sin picos ni acumulación de fármaco<sup>3</sup>. Su diseño y elaboración suelen ir asociados al empleo de materiales poliméricos como vehículos

## INTRODUCTION

One of the basic objectives that the treatment of chronic pain should achieve is to reduce limitations on physical activity and to enable patients to carry out normal working and social activities<sup>1</sup>. Chronic pain is an exhausting experience, causing psychological suffering with symptoms of anxiety and depression, which condition and even increase the perception of pain<sup>2</sup>. Furthermore, it is not an isolated problem in itself. It is one of the most frequent causes of incapacity and a complaint that gives rise to a high number of requests for help and advice from health care personnel. In fact, it has been claimed that almost a third of the population of industrialised countries suffers from this complaint, most of whom are elderly patients, whose chronic illnesses worsen with age.

Another population group that frequently suffers from pain without appropriate analgesia are children, above all those requiring intensive care and those undergoing repeated invasive operations. For these reasons, it can easily be appreciated that chronic pain is a topic of major importance in modern medicine and is very costly both economically, as well as in terms of human suffering. Consequently, it is important to have a number of alternatives available that may serve to simplify treatment and ensure long-term tolerance.

Given that a final solution to the cause of the pain is improbable, it is important to achieve an acceptable level of analgesia that can be tolerated by the patient and can contribute to an increase in his quality of life. The aim of any analgesic treatment should therefore be to control pain with minimal risk and to increase patient functional capacity.

The opiates are clearly indicated for the treatment of moderate to severe chronic pain of any source and morphine is the most commonly used. Due to its convenience and high degree of acceptance, this drug is most frequently administered orally. Controlled release systems are currently considered as the most suitable, given that they assure constant plasmatic levels, without the occurrence of high peaks or excessive accumulation of the drug<sup>3</sup>. The design and manufacture of such systems are associated with the use of polymers used as transport systems. Both natural and synthetic polymers (biodegradable or not)

transportadores del fármaco. Así, polímeros tanto naturales como sintéticos (biodegradables o no) han sido propuestos y examinados como sistemas de liberación de diversos principios activos<sup>4,5,6</sup>. Desde que Speiser<sup>7</sup> preparó por primera vez cápsulas esféricas hechas de material polimérico y capaces de vehiculizar un fármaco, han sido muchos los estudios realizados<sup>8,9,10</sup>, de manera que desde estos primeros ensayos, han crecido casi exponencialmente el número de monómeros usados en este campo, así como las rutas de polimerización empleadas<sup>11,12</sup>.

Por este motivo, nuestro grupo se planteó la preparación de una suspensión coloidal, siendo las partículas del pseudolátex el vehículo transportador del principio activo ya que, como hemos comprobado en trabajos previos<sup>7</sup> son capaces de microencapsular morfina. Esta suspensión constituye la base de una forma farmacéutica líquida de liberación prolongada para vía oral, lo que supone una gran ventaja para pacientes con dificultad en la deglución o en la digestión, como los niños o ancianos. En este sentido, una vez conseguida una adecuada encapsulación del fármaco, nuestro objetivo fue diseñar una forma farmacéutica final estable, duradera en el tiempo y de adecuadas características organolépticas.

En primer lugar, debemos preocuparnos por controlar la estabilidad, factor determinante para conseguir uniformidad en la dosificación de la forma farmacéutica. Nos interesa diseñar una suspensión que no sedimente fácilmente y que se pueda reconstruir con facilidad mediante una ligera agitación. El incremento de viscosidad del medio disperso reduce la frecuencia de los choques entre partículas y frena, en consecuencia, la sedimentación, ambos hechos deseables en el diseño de estos sistemas. Es por esto que el objetivo final del presente trabajo fue estudiar la estabilidad que proporcionan a la forma farmacéutica distintos viscosizantes y a distintas concentraciones.

## MATERIAL Y MÉTODOS

El polímero utilizado es la etilcelulosa (90004-57-3) suministrada por ICN Ohio (Estados Unidos).

El clorhidrato de morfina utilizado ha sido suministrado por Alcaliber, S.A. (Madrid, España) y cumple los requisitos de la Farmacopea

have been studied as release systems for numerous active principles<sup>4,5,6</sup>. Since Speiser<sup>7</sup> prepared spherical capsules of polymer material, capable of providing a transport system for a drug for the first time, a great multitude of studies have been carried out<sup>8,9,10</sup>, subsequent to which, the number of monomers and polymerisation routes used in this field has grown almost exponentially<sup>11,12</sup>.

Given that previous work<sup>7</sup> has shown pseudolatex particles to be capable of microencapsulating morphine, this research group has attempted to prepare a colloidal suspension, with pseudolatex particles as the transport vehicle of the active principle. Such a suspension constitutes the basis of a prolonged liquid release system for oral administration. In the case of patients who experience difficulty in swallowing or digestion, this presentation of the drug presents a great advantage. Consequently, once an adequate encapsulation of the drug had been achieved, our objective was to design a stable pharmaceutical formulation that was lasting over time and presented adequate organoleptic characteristics.

The first concern in the design of such is to ensure the stability of the preparation, in order to achieve uniformity of dosage. Another important characteristic was the design of a suspension that did not readily produce sediments and one that could be easily reconstituted through light shaking. An increase in viscosity of the medium reduces the frequency of collisions between particles and therefore reduces sediment formation. Both are desirable characteristics in the design of such systems. For this reason the final objective of this work was to study the stability of each pharmaceutical preparation, using different viscosity agents at different concentrations.

## MATERIAL AND METHODS

The polymer used was ethylcellulose (90004-57-3) supplied by ICN Ohio (United States).

The morphine chlorohydrate used was supplied by Alcaliber, S.A. (Madrid, Spain) and complied with the requirements established by the European Pharmacopoeia. The viscosing agents used included Xanthan gum, supplied by SBI System Bio-Industries S.A., Carbopol® 934-P, Quimidroga S.A., and sodium Carboxymethylcellulose 110-200 and Avicel® supplied by Labor Tecnic (Barcelona, Spain).

Europea. Dentro de los viscosizantes empleados, la Goma Xántica ha sido suministrada por SBI System Bio-Industries S.A., el Carbopol® 934-P por Quimidroga S.A. y la Carboximetilcelulosa sódica 110-200 y Avicel® por Labor Tecnic (Barcelona, España).

Todos los productos químicos empleados en la preparación de soluciones y suspensiones son de calidad analítica y han sido proporcionados por Panreac (España). El agua usada es de calidad Milli-Q (Millipore).

#### *Preparación del pseudolátex de etilcelulosa*

El látex fue preparado de acuerdo con la técnica propuesta por Vanderhoff y col.<sup>13</sup>, aunque con algunas modificaciones. Concretamente, se ha suprimido de la fórmula el emulgente estabilizador (alcohol cetílico) e incrementado la cantidad de emulgente formador (laurilsulfato sódico). El pseudolátex se obtiene por polimerización de un monómero preformado mediante un proceso de emulsificación en agua con la ayuda de un emulgente formador. La preparación comienza disolviendo el polímero, etilcelulosa, en un disolvente adecuado: mezcla de benceno y etanol en proporción 85:15. Así, obtendremos la fase polimérica, que debe permanecer en reposo durante 24 horas a temperatura ambiente.

Por otro lado, la fase acuosa se prepara adicionando al agua de la fórmula el emulgente formador, laurilsulfato sódico, y calentando a 67°C en un baño termostático durante 30 minutos para que éste se disuelva. Además ésta es la temperatura a la que debemos calentar la fase polimérica para que se produzca la reacción de polimerización. Posteriormente, se incorpora la fase orgánica sobre la acuosa, aunque para evitar cambios bruscos de temperatura la fase polimérica se somete previamente a un ligero calentamiento. La mezcla se realiza, por tanto, de manera secuencial y bajo agitación continua.

En la síntesis del pseudolátex con fármaco la adición del clorhidrato de morfina se lleva a cabo en este punto. El clorhidrato de morfina es soluble en agua y, además, perfectamente estable a 67°C. Así, las moléculas de fármaco están presentes en la fase continua durante la reacción de polimerización, lo que conlleva a una mejor captación del principio activo por parte de las partículas del sistema. Esto se traduce en un método de

All chemical products used in the preparation of solutions and suspensions were of analytical quality and were supplied by Panreac (Spain). The water used was of Milli-Q quality (Millipore).

#### *Ethylcellulose pseudolatex preparation*

With some modifications, the latex was prepared in accordance with the technique proposed by Vanderhoff et al.<sup>13</sup>. For the purposes of our study, the use of the stabilising emulsifier (cetyl alcohol) was omitted and the quantity of emulsifier (sodium lauryl sulphate) was increased. The pseudo latex was obtained through polymerisation of a monomer that was pre-formed through a process of emulsification in water with the aid of an emulsifying agent. Preparation commenced by dissolving the polymer, ethyl cellulose, in an appropriate solvent: this being a mixture of benzene and ethanol in a proportion of 85:15. In such a way the polymeric phase was obtained and left to stand for 24 hours at room temperature.

The aqueous phase was obtained by adding sodium lauryl sulphate to the water of the emulsifying agent, prior to heating to 67° in a thermostat-regulated bath for 30 minutes until dissolution. This was also the temperature to which the polymer phase was heated, in order to bring about the polymerisation reaction. Subsequently, the organic phase was added to the aqueous phase. However, the polymeric phase was subjected to slight heating to avoid abrupt changes in temperature. The mixture was therefore obtained sequentially under conditions of continuous shaking.

In the synthesis of the pseudo latex with the drug, the morphine chlorohydrate was then added at this stage. Morphine chlorohydrate is soluble in water and additionally, is perfectly stable at 67°C. Molecules of the drug are present in the continuous phase during the polymerisation reaction, which means that a higher degree of encapsulation by the particles of the system can be achieved. This results in a method of spontaneous microencapsulation, which not only serves to improve dosage but also results in an improved release mechanism within the organism<sup>7</sup>.

In most commercial applications the presence of organic solvents within the dispersion medium is not acceptable. Consequently, stirring under vacuum conditions or any other solvent

microencapsulación espontáneo que mejora no sólo la dosificación, sino también la pauta de liberación del fármaco en el organismo <sup>7</sup>.

En la mayoría de las aplicaciones comerciales es inaceptable dejar los disolventes orgánicos en el medio de dispersión. Por este motivo, se hace necesaria una agitación en vacío o cualquier otro proceso de evaporación de dichos disolventes. Este último paso también es muy usado en la preparación de látex comerciales para reducir el número de monómeros residuales. Debido a esto, se realiza una agitación mecánica del pseudolátex obtenido en campana de extracción durante 12 horas, favoreciendo la evaporación de los disolventes orgánicos utilizados.

#### *Diseño y elaboración de la fórmula final*

Empleamos tres viscosizantes de naturaleza diferente: uno natural como es la goma xantán, uno sintético como el Carbopol<sup>®</sup> 934-P (apto para uso oral) y otro semisintético como Carboximetilcelulosa sódica 110-200 y Avicel<sup>®</sup> y ensayamos la estabilidad que cada uno proporciona a la fórmula a concentraciones comprendidas entre el 0,25 y el 1%. En todos los casos adicionamos CaCl<sub>2</sub> a una concentración 10<sup>-2</sup>M, con objeto de conseguir una suspensión ligeramente floculada y, en consecuencia, fácilmente redispersable. Basándonos en trabajos realizados por otros autores sobre el diseño de suspensiones poliméricas destinadas a la administración oral<sup>15</sup>, incluimos en la fórmula final (Tabla 1) otros componentes como el Dow Corning como agente antiespumante o antiafrógeno, que contrarresta los efectos del emulgente formador y sulfito sódico anhidro y Khaton CG como agentes antimicrobiano y antioxidante respectivamente.

evaporation process is necessary. This last step is also very commonly used in the preparation of commercial latex, as a means to reducing the number of residual monomers. As a result, mechanical shaking of the pseudo latex was carried out in an extraction hood for 12 hours, in order to bring about the evaporation of the organic solvents used.

#### *Design and manufacture of the final formulation*

Three different types viscosing agents of differing nature were used: xantham gum, a natural agent, Carbopol<sup>®</sup> 934-P (apt for oral use) a synthetic agent, and sodium carboxymethylcellulose 110-200 and Avicel<sup>®</sup> as semi synthetic agents. The stability afforded to the formulation by each of these agents, added in concentrations of between 0.25 and 1%, was tested. In all cases, CaCl<sub>2</sub> was added at a concentration of 10<sup>-2</sup>M, as a means to obtaining a slightly flocculated suspension, which as a result is easily re-dispersible. On the basis of work carried out by other authors on the design of polymeric suspensions for oral administration <sup>15</sup>, we included other components to the final formula (Table 1). These being Dow Corning, an antifoaming or antifrogen agent used to counteract the effects of the emulsifying agent and sodium sulphite anhydrous and Khaton CG as antimicrobial and antioxidant agents respectively.



**TABLA 1.** Componentes de la fórmula final y concentraciones empleadas de cada uno de ellos.  
**TABLE 1.** Components of the final formula and concentrations used in each one.

FORMULACION <i>FORMULATION</i>	
Suspensión de fármaco <i>Suspension of drug</i>	50%
CaCl <sub>2</sub> 10 <sup>-2</sup> M <i>CaCl<sub>2</sub> 10<sup>-2</sup> M</i>	c.s.
Sulfito sódico anhidro <i>Anhydrous sodium sulphide</i>	0,1%
Dow Corning <i>Simeticone</i>	0,5%
Kathon CG <i>Kathon CG</i>	0,1%
Viscosizante <i>Viscosing agent</i>	50%

### *Ensayos de sedimentación*

El método de la probeta es el más simple y el más utilizado por numerosos autores<sup>15,16,17</sup>. Fundamentalmente, consiste en observar la altura del sedimento en función del tiempo. En nuestro caso el estudio se llevó a cabo durante 30 días.

Se han utilizado para los ensayos probetas de 100 ml con un diámetro inferior a 1.4 mm, para que no se produzca el frenado de la sedimentación<sup>18,19</sup> debido a una relación diámetro/altura demasiado pequeña. Para medir el volumen de sedimentación utilizamos las marcas de calibrado de las probetas. Teniendo en cuenta que la altura del sedimento (o el volumen del mismo) *per se* es una cifra sin apenas significado, puesto que carece de valor de referencia, se utilizará la relación  $F=H_u/H_o$  propuesta por Robinson, Wadd y Kammavmeyer<sup>20</sup> como valor adecuado para cuantificar la floculación (F). Siendo  $H_u$  la altura aparente de los sólidos después de sedimentar y  $H_o$  la altura total de la suspensión antes de sedimentar.

### *Estudio del comportamiento reológico*

El reómetro utilizado es el Bolhim CS 25, que permite controlar el esfuerzo cortante al que se somete la muestra, aplica una fuerza de torsión y mide el desplazamiento resultante.

Consta de un motor que origina la fuerza de torsión y un sensor de la posición angular, situado

### *Sedimentation tests*

The test tube method is the most simple and most commonly used method by numerous authors<sup>15,16,17</sup>. This basically consists of observing the height of sediment formation in the tube over determined periods of time. In our study testing was carried out over a period of 30 days.

In the test tube testing, tubes of 100ml with a diameter of no less than 1.4mm were used, so as to ensure that the process of sedimentation was not impeded<sup>18,19</sup> by too small a diameter/height ratio. The calibration lines on the tube were used to measure the volume of sediment material. The determination of height reached by the sediment (or its volume) is a value that does not have any meaning in itself, given that it has no reference value. Consequently, the  $F=H_u/H_o$  value proposed by Robinson, Wadd & Kammavmeyer<sup>20</sup> was used to provide a suitable quantification of flocculation (F).  $H_u$  represents the apparent height of solids after sedimentation and  $H_o$  the total height of the suspension before sedimentation.

### *The study of rheological behaviour*

The rheometer used was a Bolhim CS 25, which permits the cutting force applied to the sample to be controlled. This device applies torsional force and measures the resulting displacement of the sample.

en el eje, que detecta el movimiento del sistema de medida. El software convierte automáticamente los valores aplicados de fuerza de torsión y las lecturas del sensor en esfuerzos cortantes y deformaciones respectivamente. A través de la monitorización del cambio de la deformación en función del tiempo se obtiene la velocidad de deformación.

La geometría de medida elegida fue de cilindros coaxiales y el portamuestras una célula CSS25 con 25 mm de diámetro y una capacidad de 2,5 ml. De este modo, podemos trabajar con materiales de baja viscosidad, ya que su gran área superficial les confiere una gran sensibilidad y permite obtener resultados precisos para bajas viscosidades y pequeñas velocidades de deformación.

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### *Estudios de sedimentación*

Los estudios de sedimentación mostraron que para las fórmulas con goma xantán a concentraciones comprendidas entre el 1% y el 0,25% (Figura 1) se da una sedimentación característica, descrita por muchos autores, que se denomina sedimentación “retardada” o “impedida”<sup>20,21</sup>, según la cual la altura del sedimento disminuye a medida que transcurre el tiempo. Se caracteriza por un descenso del frente de los sedimentos desde el nivel superior de la suspensión que da lugar a una frontera nítida entre dicho frente y el sobrenadante clarificado. Este comportamiento se presenta en suspensiones con tendencia a flocular, lo que se corresponde con las características de nuestras suspensiones, ligeramente floculadas debido al CaCl<sub>2</sub> presente en el medio que permite que la carga activa aparente de las partículas de etilcelulosa vaya disminuyendo progresivamente. Estos flóculos sedimentan formando un sedimento voluminoso y poco coherente que se rompe distribuyéndose de manera uniforme con una ligera agitación. De esta manera, podemos afirmar que las fórmulas con goma xantán presentan un alto grado de estabilidad a todas las concentraciones, si bien haciendo una comparación entre ellas la fórmula que presenta una mayor estabilidad es la que lleva el viscosizante a una concentración del 1% ya que, transcurridos 30 días, presenta igual volumen de sedimento que al inicio del ensayo.

The rheometer has a motor, which provides torsional force, and has a sensor of angular position situated on the axle, which detects the movement of the sample being measured. The software automatically converts the values of applied torsional force and the readings from the sensors into cutting force and deformation respectively. By monitoring the changes in deformation over time, the velocity of deformation can be calculated.

The geometry of the measurement chosen was that of coaxial cylinders and the sample holder used was a CSS25 cell with a diameter of 25mm and a capacity of 2.5ml. The use of this equipment enabled us to work with materials of low viscosity, given that their large surface area provides a high degree of sensitivity and enables precise results for low viscosities and low rates of deformation to be obtained.

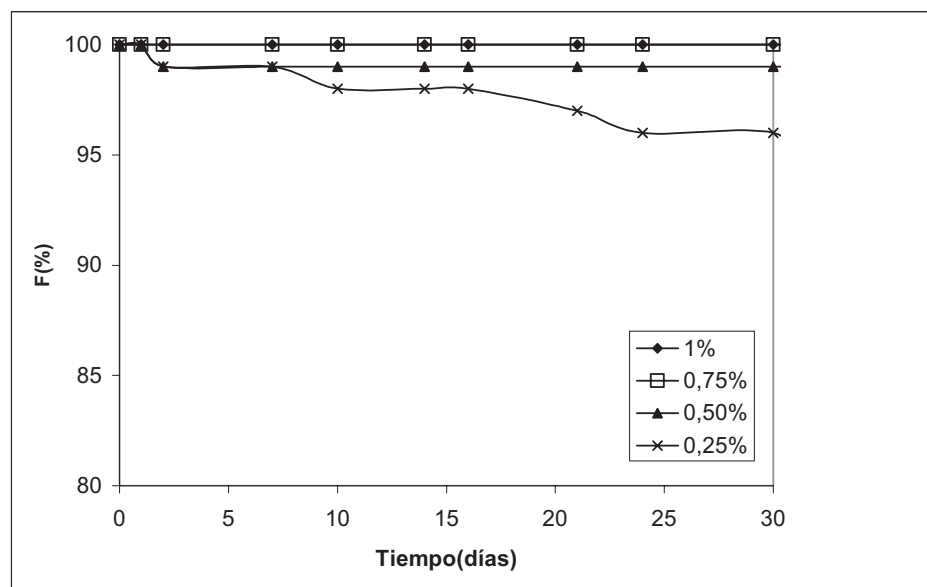
## RESULTS AND DISCUSSION

### *Sedimentation studies*

The sedimentation studies showed that formulations containing xanthan gum at concentrations between 1% and 0.25% (Figure 1) give rise to a sedimentation characteristic, described by many authors as “retarded” or “impeded” sedimentation<sup>20,21</sup>, in which the height reached by the sediment in the tube decreases over time. This type of sedimentation is characterised by a decrease in the upper sediment limit in relation to the upper limit of the suspension, giving a clear well defined boarder between the sediment and the clarified supernatant. This behaviour is often apparent in suspensions that have a tendency to flocculate and is consistent with the behaviour presented by our suspensions, which are lightly flocculated, due to the presence of CaCl<sub>2</sub> in the medium, permitting the apparently active charge of the ethycellulose particles to decrease progressively. These flocculates subsequently produce a voluminous sediment of little consistency, which breaks up easily and is distributed evenly after light shaking. It can therefore be stated that formulae containing xanthan gum present a high degree of stability at all concentrations. However, on comparison of the different concentrations used, the formula presenting greatest stability was that containing a concentration of 1%, given

that after a period of 30 days, it presented the same volume of sedimentation as that present on commencement of testing.

**FIGURA 1.** Floculación de las suspensiones con goma xantán a concentraciones comprendidas entre 0,25-1%.  
**FIGURE 1.** Flocculation of suspensions containing xanthan gum at concentrations of between 0.25 –1%.

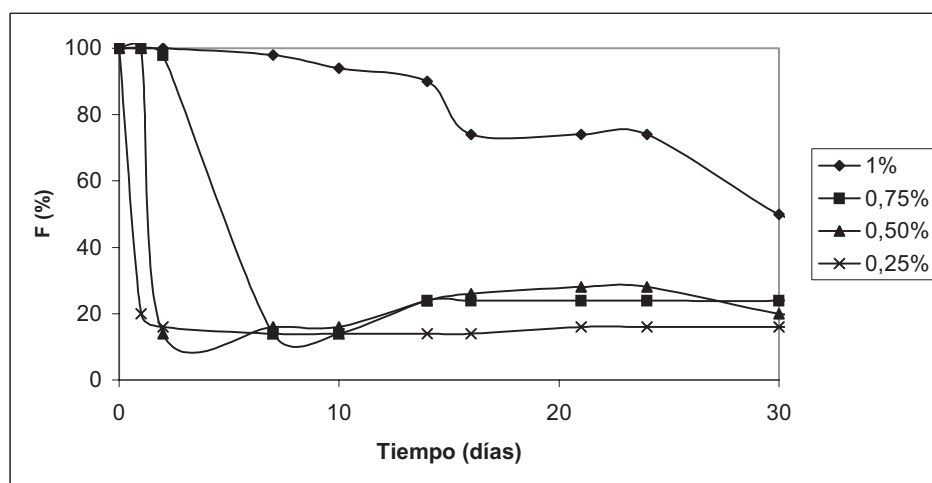


En las figuras 2 y 3 quedan expuestos los resultados obtenidos para las formulaciones con carbopol y carboximetilcelulosa sódica/avicel 1%. En ambos casos, se repite el modelo de sedimentación “retardada” o “impedida” propio de las suspensiones floculadas. Sin embargo, y como queda patente en las gráficas, el volumen de sedimento disminuye de forma más acentuada y con mayor rapidez que en el caso de las fórmulas con goma xantán. Así, para las formulaciones con carbopol (figura 2), la fórmula con una concentración de viscosizante al 1% es la más estable, manteniendo un volumen de sedimento prácticamente constante hasta los 7 días del inicio del ensayo, momento a partir del cual comienza a disminuir de forma progresiva durante los 30 días que dura el ensayo.

Figures 2 & 3 show the results obtained for formulations with carbopol and sodium carboxyl methylcellulose/avicel at 1%. In both cases, the same “retarded” or “impeded” sedimentation models that are characteristic of flocculated suspensions are repeated. However, as can be clearly seen in the graphs, the volume of sediment decreases more sharply and more quickly than in the case of formulae containing xanthan gum. In formulations with carbopol (figure 2), the most stable formulation was that containing a concentration of 1% carbopol, for which the volume of sediment remained practically constant for up to 7 days from commencement of testing. However, sedimentation subsequently decreased progressively throughout the 30-day testing period.

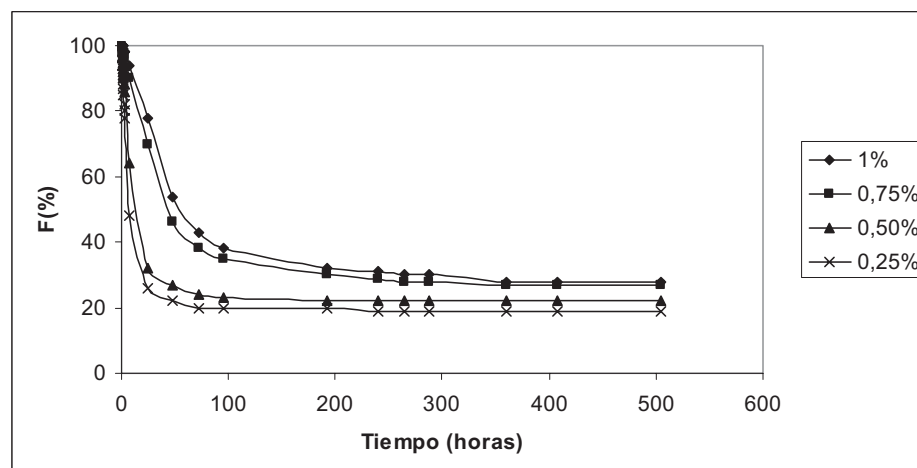


**FIGURA 2.** Floculación de las suspensiones con carbopol a concentraciones comprendidas entre 0,25-1%.  
**FIGURE 2.** Flocculation of suspensions containing carbopol at concentrations of between 0.25 -1%.



**FIGURA 3.** Floculación de las suspensiones con carboximetilcelulosa sódica a concentraciones comprendidas entre 0,25-1%.

**FIGURE 3.** Flocculation of suspensions containing sodium carboxymethylcellulose at concentrations of between 0.25 -1%.



En el caso de las formulaciones con carbopol al 0,75%, 0,50% y 0,25% el volumen de sedimento disminuye de forma acentuada a partir del segundo día del ensayo, momento en el cual se estabiliza manteniéndose prácticamente constante hasta el final del mismo. Para las fórmulas con carboximetilcelulosa/avicel 1%, la disminución del sedimento es ya significativa desde el primer día y para todas las concentraciones, especialmente para las formulaciones con viscosizante al 0,75%; 0,50% y 0,25%.

In carbopol formulations at 0.75%, 0.50% & 0.25%, the volume of sediment decreases sharply after two days of testing, but then stabilises and remains practically constant until the end of the testing period. In the case of formulations containing carboxymethylcellulose/avicel at 1%, the decrease in sedimentation is significant after only one day at all concentrations, but is especially apparent in formulations at 0.75%; 0.50% and 0.25%.

### *Estudio del comportamiento reológico*

Para realizar una completa evaluación reológica llevamos a cabo dos tipos de experimentos: medidas transitorias (viscosimetría) y dinámicas (oscilometría), como muestran los trabajos realizados por otros autores sobre polímeros<sup>22</sup>. Un paso previo a la realización de estos estudios, consiste en someter todas las muestras a las mismas pre-condiciones. Aplicamos un esfuerzo determinado ( $\sigma = 3,5$  Pa) durante un tiempo establecido ( $t = 30$  s) con el fin de romper la estructura del sistema, que comienza a formarse durante un tiempo de reposo fijo ( $t = 120$  s) partiendo, así, todas de la misma historia previa.

### *Viscosimetría*

En este tipo de estudios, sometemos las muestras a un barrido de esfuerzos a intervalos regulares, observando como varía la viscosidad ( $\eta$ ) y el esfuerzo ( $\sigma$ ) frente a la velocidad de deformación ( $dy/dt$ ). De acuerdo con los reogramas obtenidos, podemos afirmar que las fórmulas presentan un comportamiento newtoniano, salvo cuando se utiliza carbopol a la concentración más alta y goma xantán a partir del 0,5% (Figuras 4, 6). El comportamiento newtoniano es característico de los líquidos que siguen la ley de Newton en la que existe una proporcionalidad directa entre tensión de deslizamiento y velocidad de deslizamiento, de manera que su viscosidad es constante y las curvas de flujo o reogramas son líneas rectas que pasan por el origen, siendo la viscosidad la pendiente de dichas rectas o la tangente del ángulo que forman con el eje horizontal.

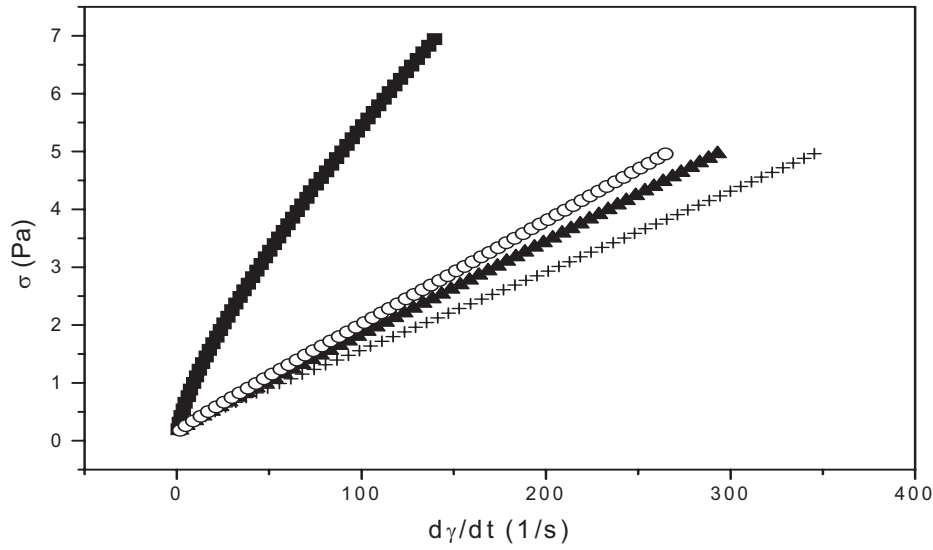
### *The study of rheological behaviour*

Two types of experiments were performed in order to carry out a complete evaluation of rheological behaviour: Transitory (viscosimetry) and dynamic (oscillometry) measurements, as performed by other authors in studies on polymers<sup>22</sup>. An important previous step to such studies is to subject all samples to identical pre-conditions, which consist of the application of a determined force ( $\sigma = 3.5$  Pa) for an established time ( $t = 30$  s) in order to break the structure of the system, which begins to form after being left to stand for ( $t = 120$  s).

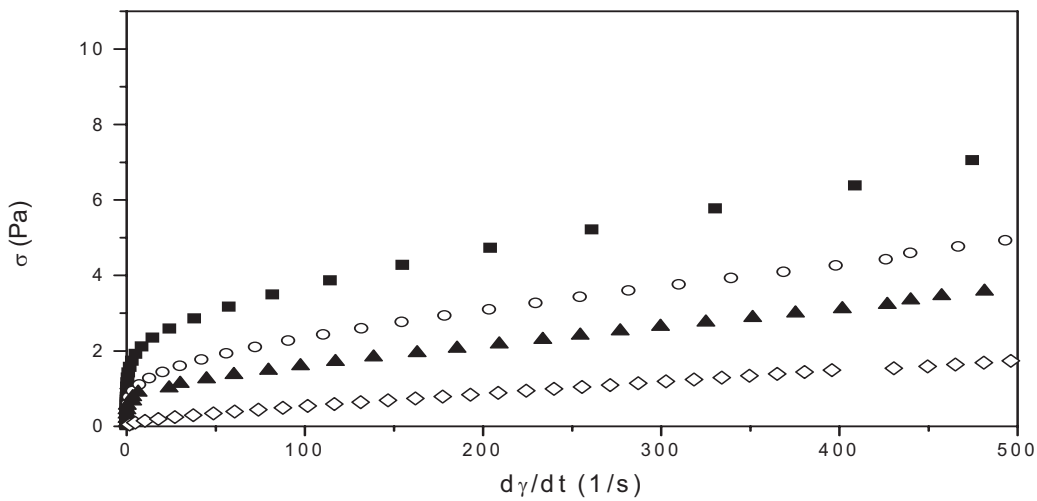
### *Viscosimetry*

In these types of studies, the samples are subjected to stress sweep at regular intervals. The differences in viscosity ( $\eta$ ) and shear stress ( $\sigma$ ) against shear rate ( $dy/dt$ ) are observed. The rheograms obtained showed that all formulae presented Newtonian behaviour, except in the case of carbopol at its highest concentration and xanthan gum from 0.5% (Figures 4 & 6). Newtonian behaviour is characteristic of liquids that conform to the laws of Newton, in which there is a direct proportionality between shear stress and shear rate, resulting in constant viscosity with flow curves or rheograms presenting straight lines that pass through the origin. The slope of these straight lines or the tangent of the angle that they form against the horizontal axis represents viscosity.

**FIGURA 4.** Reograma de las fórmulas preparadas con carbopol al 1% (■); 0,75% (○); 0,5% (▲) y 0,25% (x).  
**FIGURE 4.** Rheogram of formulae prepared with carbopol at 1% (■); 0.75% (○); 0.5% (▲) and 0.25% (x).

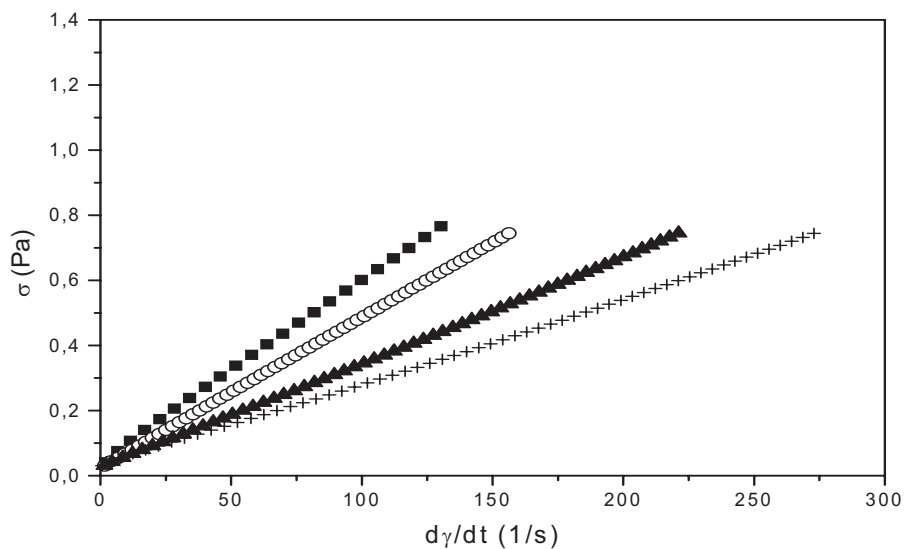


**FIGURA 5.** Reograma de las fórmulas preparadas con goma xantán al 1% (■); 0,75% (○); 0,5% (▲) y 0,25% (x).  
**FIGURE 5.** Rheogram of formulae prepared with carbopol at 1% (■); 0.75% (○); 0.5% (▲) and 0.25% (x).



**FIGURA 6.** Reograma de las fórmulas preparadas con carboximetilcelulosa/ avicel al 1% (■); 0,75% (○); 0,5% (▲) y 0,25% (x).

**FIGURE 6.** Rheogram of formulae prepared with carbopol at 1% (■); 0.75% (○); 0.5% (▲) and 0.25% (x).



Como muestra la viscosidad de las fórmulas con comportamiento newtoniano (Tabla 2), el viscosizante que proporciona menor viscosidad a las fórmulas es la carboximetil celuosa sódica/avicel 1%, así como la goma xantán al 0,25%.

As shown by the viscosity data for the formulae presenting Newtonian behaviour in Table 2, the viscosing formulae that yielded lowest viscosity corresponded to sodium carboxymethylcellulose/avicel at 1%, and xanthan gum at 0.25%.

**TABLA 2.** Viscosidad de las fórmulas con comportamiento newtoniano.

**TABLE 2.** Viscosity of formulae presenting Newtonian behaviour.

VISCOSIZANTE VISCOSING AGENT	$\eta$ (Pa•seg) $\eta$ (Pa•sec.)	
Fórmula con Carbopol <i>Formula with Carbopol</i>	0.25 %	0.01367
	0.5 %	0.01621
	0.75 %	0.01797
Fórmula con carboximetilcelulosa y avicel 1% <i>Formula with carboxymethylcellulose &amp; avicel 1%</i>	0.25 %	0.00259
	0.5 %	0.00322
	0.75 %	0.00461
	1 %	0.00557
Fórmula con goma Xantán <i>Formula with Xanthan gum</i>	0.25 %	0.00348

Las fórmulas que presentan carbopol al 1% y goma xantán al 0,5% muestran un comportamiento pseudoplástico (Figuras 4 y 5). Muchos sistemas coloidales, especialmente las soluciones de polímeros y los sistemas floculados sólido/líquido<sup>23</sup>, se hacen más fluidos cuanto más vigorosamente se los agita. Este comportamiento de fluidificación por agitación se denomina pseudoplasticidad. Es un ejemplo de comportamiento no newtoniano debido a que la viscosidad no es constante, sino que decrece conforme aumenta de velocidad de deformación o deslizamiento. La velocidad de deslizamiento aumenta más rápidamente que la tensión, haciendo la curva de flujo cóncava hacia el eje de velocidad.

Finalmente, las suspensiones que contienen goma xantán al 0,75% y 1% exhiben un comportamiento plástico (Figura 5). Esto ocurre cuando las suspensiones están tan concentradas que las partículas tienden a aglomerarse formando puentes continuos de partículas por todo el volumen de la suspensión y, en consecuencia, retículos tridimensionales; de este modo adquieren límites plásticos<sup>24</sup>.

Cuando estos sistemas están en reposo, las fuerzas de cohesión le proporcionan características de sólido, pero si se sobrepasa el límite de fluidez, los enlaces se rompen y pasan a comportarse como líquidos, fluyendo fácilmente. Este esfuerzo inicial se conoce como esfuerzo umbral ( $\sigma_0$ ). El criterio empleado para determinar el esfuerzo umbral es considerar que la muestra comienza a fluir cuando la viscosidad alcanza su máximo. Los valores obtenidos para las suspensiones con comportamiento plástico son 1,164 Pa para la concentración más alta de viscosizante y 0,939 Pa para el 0,75 %, por lo tanto podemos afirmar que a mayor concentración mayor esfuerzo umbral y, en consecuencia, mayor carácter plástico.

### *Oscilometría*

Hemos realizado barridos de esfuerzos a una frecuencia constante (1 Hz), para encontrar la zona viscoelástica lineal y calcular la energía de cohesión de los flóculos. Este estudio se ha llevado a cabo a las suspensiones que muestran un comportamiento plástico o pseudoplástico, que son las únicas que pueden presentar un cierto grado de viscoelasticidad. Los materiales viscoelásticos muestran un flujo viscoso com-

Formulae containing carbopol at 1% and xanthan gum at 0.5% showed pseudoplastic behaviour (Figures 4 & 5). Many colloidal systems, especially polymer solutions and solid/liquid flocculated systems<sup>23</sup>, become more fluid as they are shaken more vigorously. This fluidification behaviour brought about through shaking is known as pseudoplasticity and represents an example of non-Newtonian behaviour, given that viscosity is not constant, but rather decreases as shear rate increases. Shear rate increases more rapidly than shear stress, making the flow curve concave towards the velocity axis.

Finally, suspensions containing xanthan gum at 0.75% and 1% show plastic behaviour (Figure 5). This occurs when suspensions are so concentrated that the particles tend to agglutinate, forming continuous particle bridges throughout the whole volume of the suspension, and as a consequence, three-dimensional reticular cells, thus acquiring plastic limits<sup>24</sup>.

When these systems are left to stand, cohesion forces endow the solution with the characteristics of a solid. However, if the limits of fluidity are exceeded, the bonds break and the suspension begins to behave like a readily flowing liquid. Such an initial force is known as yield stress ( $\sigma_0$ ) and is determined as the point at which the sample begins to flow when viscosity reaches its maximum. The values obtained for suspensions at the point where plastic behaviour became apparent were 1.164 Pa for the highest concentrations of viscosing agent and 0.939 Pa for 0.75%. Consequently, it can be confirmed that the higher the concentration of agent, the higher is yield stress, and therefore the greater its plastic character.

### *Oscillometry*

Stress sweeps were carried out at a constant frequency (1 Hz), in order to find areas of linear viscoelasticity and to calculate the cohesion energy of the flocculates. This study was carried out on suspensions that showed plastic or pseudoplastic behaviour, these being the only properties that endow formulations with a certain degree of viscoelasticity. Viscoelastic materials show a viscose flow combined with an elastic deformation when subjected to tension.



binado con una deformación elástica cuando se los somete a una tensión.

Aunque la fórmula con carbopol al 1% muestra carácter pseudoplástico, no presenta zona viscoelástica lineal, por lo que no se le ha podido realizar estudios oscilométricos. Así, las fórmulas sometidas a ensayo han sido las que contienen goma xantán a concentraciones del 0,5 al 1%.

Como muestra la figura 7, para esfuerzos pequeños, se observa un comportamiento viscoelástico lineal ya que en este intervalo el módulo elástico ( $G'$ ) es prácticamente independiente del tiempo.  $G'$  permanece más o menos constante hasta un valor de esfuerzo crítico y decrece cuando lo sobrepasa. El comportamiento por encima del esfuerzo crítico indica la destrucción de la estructura debido a la gran amplitud del esfuerzo cortante oscilatorio, la estructura tridimensional de la suspensión deja de existir y se forman flóculos aislados.

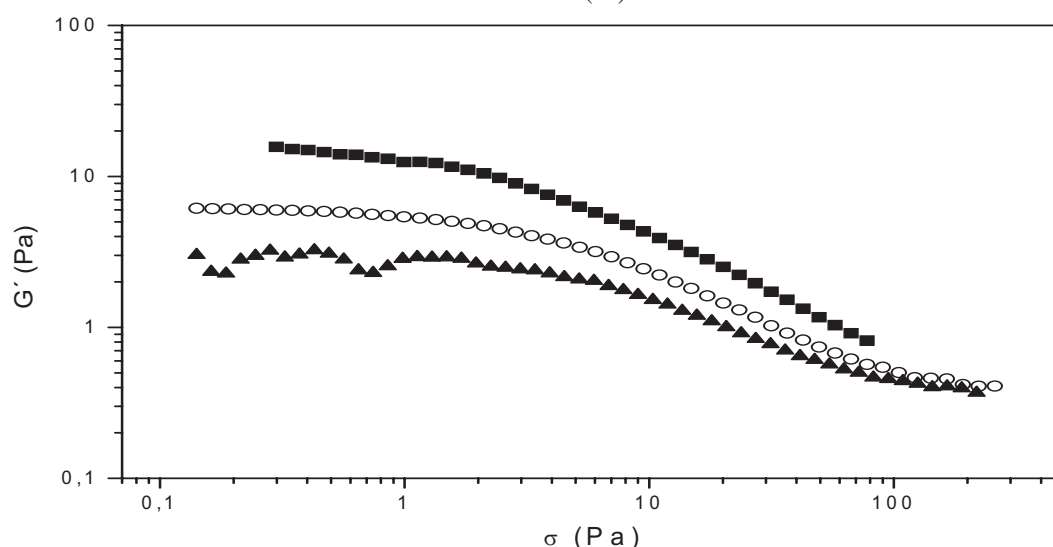
De acuerdo con los resultados obtenidos, podemos afirmar que, conforme aumenta la cantidad de goma xantán presente en las fórmulas, se incrementa el valor de  $G'$  (Figura 7), lo que se traduce en un mayor grado de estructuración interna. Esto corrobora los resultados obtenidos en viscosimetría. Por otra parte, en todas las muestras estudiadas el módulo elástico ( $G'$ ) es mayor al módulo viscoso ( $G''$ ) lo que manifiesta un predominio del carácter elástico sobre el viscoso, esto es, un predominio del carácter sólido sobre el líquido.

Although the formula containing carbopol at 1% showed a pseudoplastic character, it did not present linear viscoelasticity, and therefore oscillometric studies could not be carried out. The formulae that could be subjected to testing were those containing xanthan gum at concentrations of 0.5% to 1%.

As shown in figure 7, linear viscoelastic behaviour can be observed for low levels of force, given that within this interval the elastic modulus ( $G'$ ) is practically independent of time.  $G'$  remains more or less constant until it reaches a critical stress but decreases in excess of this limit. Behaviour over and above critical stress results in the destruction of the structure, due to high oscillating shear, resulting in a breakdown of three-dimensional structures in the suspension and the formation of isolated flocculates.

According to the results obtained, it can be said that the higher the quantity of xanthan gum in the formulae, the higher the  $G'$  value (Figure 7) and the higher the degree of internal structuring. This corroborates the results obtained from viscosimetry. On the other hand, in all of the samples studied, the elastic modulus ( $G'$ ) is greater than the viscose modulus ( $G''$ ), which shows that the elastic character predominates over the viscose character, meaning that the suspensions of a solid character predominate over the liquid varieties.

**FIGURA 7.** Zona viscoelástica lineal de las fórmulas con goma xantán al 1% (■); 0,75% (○) y 0,5% (▲).  
**FIGURE 7.** Linear viscoelastic region of formulae containing xanthan gum at 1% (■); 0.75% (○) and 0.5% (▲)



*Fluencia-recuperación*

Finalmente, se han realizado experimentos de fluencia-recuperación, donde hemos sometido las muestras a un esfuerzo constante ( $\sigma = 1,5 \text{ Pa}$ ) (dentro de la zona viscoelástica lineal) durante un tiempo de 120 segundos midiendo la función fluencia ( $J$ ) en ese periodo de tiempo, así como la recuperación del sistema durante otros 120 segundos cuando el esfuerzo desaparece.

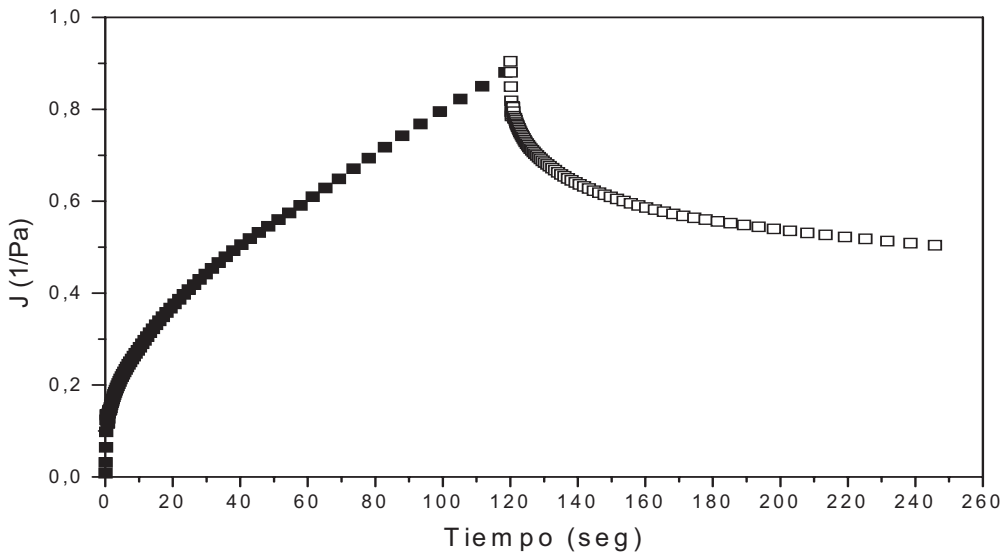
Como se aprecia en las figuras 9 y 10, la suspensión a partir de una concentración de viscosizante del 0.5% experimenta cierto grado de recuperación gracias a su carácter elástico. En cambio, a concentraciones inferiores el sistema prácticamente no se recupera (Figura 11).

*Creep-recoil*

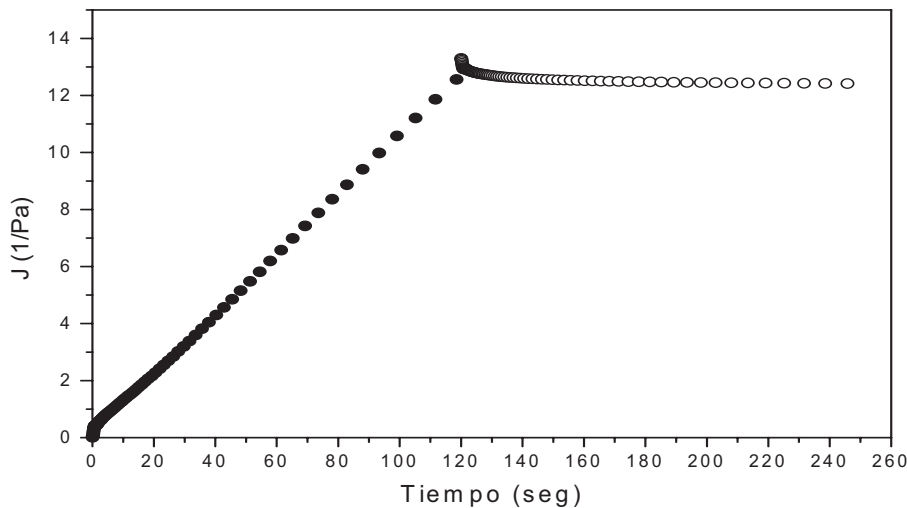
Finally, creep-recoil experiments were carried out. The samples were subjected to a constant stress ( $\sigma = 1.5 \text{ Pa}$ ) (within the linear viscoelastic region) for a time of 120 seconds, in which fluidity ( $J$ ) was measured. Subsequently, after cessation of stress, recoil was measured for an additional 120 seconds.

Figures 9 & 10 show that suspensions containing concentrations of 0.5% and over show a certain degree of recoil, due to their elastic nature. However, at lower concentrations, practically no such recovery is observed (Figure 11).

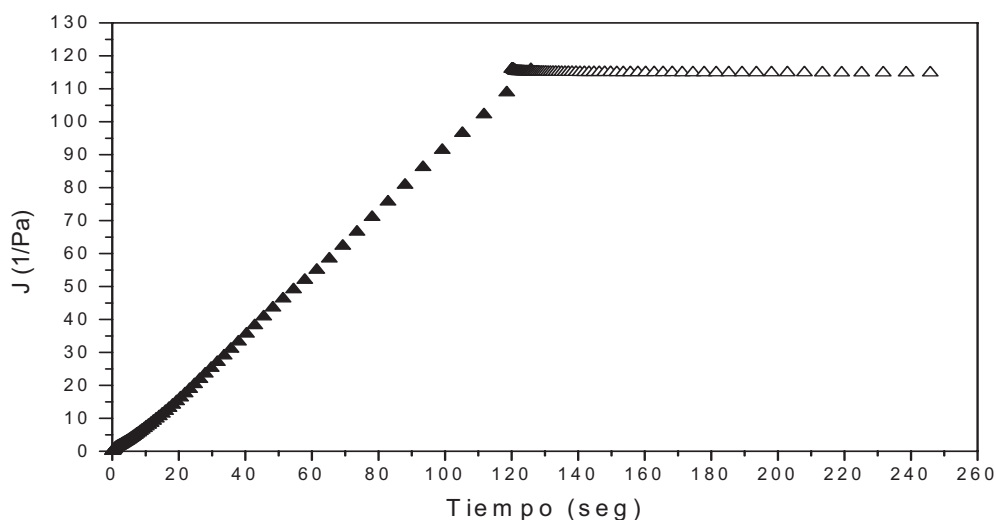
**FIGURA 8.** Fluencia-recuperación de la suspensión con goma xantán al 1%.  
**FIGURE 8.** Creep-recoil of suspension with xanthan gum at 1%.



**FIGURA 9.** Creep-recoil de la suspensión con goma xantán al 0,75%.  
**FIGURE 9.** Creep-recoil of the suspension with xanthan gum at 0.75%.



**FIGURA 10.** Creep-recoil de la suspensión con goma xantán al 0,5%.  
**FIGURE 10.** Creep-recoil of suspension with xanthan gum at 0.5%.



### CONCLUSIONES

Por tanto, se puede concluir que con respecto a los ensayos de sedimentación todas las fórmulas presentan una sedimentación “retardada” o “impedida”, puesto que la altura del sedimento disminuye en todos los casos a medida que transcurre el tiempo. La goma xantán es el viscosizante que mayor estabilidad confiere a las fórmulas a todas las concentraciones ensayadas, pero especialmente al 1%. El carbopol se presenta como el segundo viscosizante de elección para asegurar la estabilidad de la fórmula y la concentración a elegir es también del 1%.

En cuanto al estudio reológico y debido a la aplicación final de las fórmulas propuestas, nos interesa un comportamiento pseudoplástico, como ocurre con la formulación con goma xantán al 0,5% y carbopol al 1% o plástico, como en el caso de la fórmula con goma xantán al 0,75% y al 1%. Además, las fórmulas con goma xantán experimentan una recuperación de la estructura interna del sistema cuando se deja de aplicar un esfuerzo constante, que será mayor cuanto mayor sea la concentración de viscosizante.

### AGRADECIMIENTOS

Parte de este trabajo ha sido realizado gracias al Proyecto MAT 2005-07746-C02-02 02 y al Proyecto de excelencia FQM 410. K.

### CONCLUSIONS

All samples tested presented “retarded” or “impeded” sedimentation, given that during sedimentation analysis, the height of sedimentation levels were found to decrease over time. Xanthan gum was the viscosing agent that conferred the highest degree of stability to the formulae at all of the concentration levels tested. This was especially apparent at concentrations of 1%. Carbopol proved to be the second most stable agent and as in the previous case provided greatest stability at a concentration of 1%.

With respect to rheological analysis and the final objectives of our study, systems presenting pseudoplastic or plastic behaviour were those considered as most appropriate. In compliance with the former condition, xanthan gum at 0.5% and carbopol at 1% were most appropriate, while for the latter condition, xanthan gum at 0.75% and 1% gave the best results. Furthermore, formulae containing xanthan gum presented the added advantage of recovering internal structure on cessation of constant stress. Such a property was found to be greater, the higher the concentration of viscosing agent.

### ACKNOWLEDGEMENTS

It was possible to carry out part of this research work thanks to Proyecto MAT 2005-07746-C02-02 02 and to Proyecto de excelencia FQM 410. K.

## BIBLIOGRAFÍA/BIBLIOGRAPHY

1. Casals M. and Samper D. Effectiveness, tolerability and quality of life in the management of chronic pain unrelated to cancer with sustained-release tramadol administered in a single daily dose. *Rev. Soc. Esp. Dolor* 2004; 11: 129-140.
2. Franco ML. and Seoane de Lucas A. Characteristics of chronic pain among the elderly: management. *Rev. Soc. Esp. Dolor* 2001; 8: 29-38.
3. Vidal MA, Calderón E, Martínez E, González A, Torres LM. Pain in neonates. *Rev. Soc. Esp. Dolor* 2005; 12: 98-111.
4. Couvreur P. Polyalkylcyanoacrylates as colloidal drug carrier. *CRR CritRev TherDrugCarrierSyst.* 1988; 5: 1-20.
5. Gurny R, Peppas NA, Harrington PD and Banker GS. Development of biodegradable and injectable lattices for controlled release of patent drug. *Drug Dev. Ind. Pharm* 1991; 7: 1.
6. Morales ME, Gallardo Lara V, Calpena AC, Doménech J and Ruiz MA. Comparative study of morphine difusión from sustained release polymeric suspensions. *J. Control. Release* 2004; 95: 75-81.
7. Speiser P. and Rirrenbach. Microcapsules in the nanometric range and a method for their production. US Patent No 4021364, 1997.
8. Ruiz MA, Reyes I, Parera A and Gallardo V. Adsorption of omeprazole on latex particles and characterization of the complex. II *Fármaco* 2000; 55: 314-318.
9. Gallardo V, Zouaki Y, Parera A. and Ruiz MA. Employment of a cellulosis polymer as carrier of diethylamine salicylate in topical formulations. *Reactive & Polymers* 2000; 43: 351-357.
10. Schwöpe AD, Wise DL. and Howes JF. Development of polylactic/glycolic acid delivery systems for use in treatment of narcotic addiction. *Natl. Inst. Drug Abuse Res* 1976. Monogr. Ser. 4, 13.
11. Lamas MC, Frías M, Valázquez R. and Bregni C. Microspheres obtained by múltiple emulsions. *Boll. Chim. Farma* 1998; 9: 357-361.
12. Freiberg S. and Zhu XX. Polymer microspheres for controlled drug release. *Int. J. Pharm* 2004; 282: 1-18.
13. Vanderhoff JW, El-Aaser MS. and Ugelstad J. Patent 4, 177,177,1979.
14. Llacer JM, Ruiz MA, Parera A. and Gallardo V. Adsoption-desorption of ondansetron of latex particles. *Drug Dev. Ind. Pharm* 2000; 26: 237-242.
15. Matthews BA and Rhodes CT. Use of the Derjaguin, Landau, Verwey and Overbeek theory to interpret pharmaceutical suspension stability. *J.Pharm. Sci.* 1970; 59: 521.
16. Tuncçel T. and Gürek F. *Eur. J. Pharm. Biopharm* 1992;38:82.
17. Sellés E. Suspensiones. In Sellés, E. *Farmacia Galénica General* 1995. Madrid.
18. Rigamonti S. and Rugginenti G. Pharmaceutical suspensions. II *Farmaco* 1969; 24: 445.
19. Puisieux F and Frances, J. *Prod. et Prob. Pharm* 1973; 28: 360.
20. Delgado AV, Gallardo V, Parera A and González Gaballero FA. Study of the electrokinetic and stability properties of nitrofurantion suspensions. II flocculation and redispersion properties as compared with theoretical interaction energy curves. *J. Pharm. Sci.* 2000; 79: 709-715.
21. Bueno JL. Empleo de polielectrolitos para la floculación de suspensiones de partículas de carbón. *Fundación Juan March* 1979; 95:16.
22. Rudraraju VS and Wyandt C. Rheological characterization of Microcrystalline cellulose/sodiumcarboxymethyl cellulose hydrogels usina a controlled stress rheometer. Part I and II. *International Journal of Pharmaceutics* 2005; 292: 53-61.
23. Vasiljevic D, Parojcic J, Primorac M and Vuleta G. An investigation into the characteristics and drug release properties of multiple w/o/w emulsion systems containing low concentration of lipophilic polymeric emulsifier. *Int J Pharm* 2006;309:171-177.
24. Nakamura H and Tachi K. Dynamics of shear-thinning suspensions of core-shell structured latex particles. *J. Colloid Interface Sci.* In press.